

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08486

研究課題名（和文）CD271陽性エリート細胞を標的とした肺高血圧症に対する新規治療開発

研究課題名（英文）Development of a novel therapy for pulmonary hypertension targeting CD271-positive cells

研究代表者

薄井 莊一郎 (USUI, Soichiro)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：50507043

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：難治性の肺動脈性肺高血圧症(PAH)の予後は不良であり、新たな機序による治療法が求められている。本研究ではPAHの病態形成における、CD271遺伝子の役割を示し、CD271陽性細胞投与が肺細胞脈血管リモデリングに及ぼす影響を明らかにする。低酸素誘発性肺高血圧モデルマウスで、室内気群と比較し、低酸素暴露群で血液中のCD271細胞数は上昇していた。CD271遺伝子欠損マウスでは、低酸素誘発性肺高血圧病態形成が促進された。網羅的遺伝子発現解析から、血管内皮保護因子proteinXが上昇していた。これらの成果よりCD271陽性細胞は肺高血圧抑制作用を持つ可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりCD271陽性細胞が、血管リモデリングを制御し肺高血圧症の病態形成に関与していることが明らかとなった。これらの結果からCD271陽性細胞投与による新規の治療戦略を構築できるのみならずCD271が肺血管リモデリングを反映した、肺高血圧症の発症を早期に診断可能な臨床マーカーの開発も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Refractory pulmonary arterial hypertension (PAH) has a poor prognosis, and new mechanisms of treatment are needed. In this study, we demonstrated the role of the CD271 gene in the pathogenesis of PAH and determine the effect of CD271-positive cell administration on pulmonary microvascular remodeling. In a mouse model of hypoxia-induced pulmonary hypertension, the number of CD271 cells in the blood was elevated in the hypoxia-exposed group compared to the room-air group. CD271 gene-deficient mice exhibited accelerated hypoxia-induced pulmonary hypertension pathogenesis. RNA sequence analysis of CD271-positive cells revealed that the vascular endothelial protective factor proteinX was elevated in CD271-positive cells. These results suggest that CD271-positive cells may have an inhibitory effect on pulmonary hypertension.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧 CD271 血管リモデリング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症(PAH)を含む肺高血圧症は、極めて予後不良とされていたが、近年多くの肺血管拡張薬の登場によりその5年生存率は約60%と改善傾向にある。また治療法の向上や診断技術の進歩によって、患者数は最近10年で約10倍と増加している。PAHの病態形成には低酸素や肺細動脈の血管内皮障害による慢性血管攣縮と、肺血管リモデリング(血管平滑筋および内皮細胞の異常増殖による中膜・内膜肥厚、血管外膜への炎症細胞浸潤)が重要である。既存の肺血管拡張薬によって制御できない難治性PAHの予後は依然として不良であるため、新たな機序による治療法が求められている。そのひとつに幹細胞移植療法が期待されている。

皮下脂肪組織の間質には骨髓の100倍以上の間葉系幹細胞が含まれ、脂肪組織由来再生細胞(ADRC)と呼ばれている。採取が容易で培養することなく十分な再生細胞を調整でき、その臨床応用が注目されている。また、幹細胞特性や病態モデル動物での検討で、ADRCの幹細胞としての有効性も示されてきた。ADRCの細胞特性を検討していく中で、ADRC中に抗炎症作用が強く、虚血組織での血管新生を促進する細胞群(CD271陽性細胞)が存在し、治療効果に大きく影響することが明らかになった。PAHの病態形成における、CD271遺伝子の役割は十分に解明されていない。

### 2. 研究の目的

CD271遺伝子のPAH病態形成への関与を示し、CD271陽性細胞による血管再生が肺高血圧症への新たな治療介入の可能性を明らかにすることを目的とする。

PAHの病態形成における、CD271遺伝子の役割を示し、CD271陽性細胞投与が肺細動脈血管リモデリングに及ぼす影響を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 3.1\_動物

CD271遺伝子欠失(CD27-1KO)マウスは、Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME, USA)から入手した。成体8週齢のCD27-1KOマウス(n=12)と同腹の野生型(WT)マウス(n=12)10%酸素(低酸素条件)または室内空気(正常酸素条件)に3週間暴露した(CD27-1KO正常酸素、n=6; CD27-1KO低酸素、n=6; WT正常酸素、n=6; WT低酸素、n=6)。

3週間後、マウスをイソフルランで麻酔し、右心房収縮期圧と右心室収縮期圧(それぞれRAPとRVSP)を評価するために右カテーテル留置を行った。フローサイトメトリー(FCM)解析のために血液サンプルを採取した。

#### 3.2\_骨髓(BM)移植

BM細胞は、ドナーとなったWT、緑色蛍光タンパク質(GFP)トランスジェニック(GFP-Tg)CD27-1KOマウスの大腿骨と脛骨から8週から12週の間採取した。レシピエントマウスには合計9.6Gyの放射線を照射した。その後、照射したマウスに24時間後にBMを移植し、移植由来の末梢血で完全に置換できるように4週間室温で飼育した(正常酸素条件下でGFP-Tg BMを移植したWT、n=6; 低酸素条件下でGFP-Tg BMを移植したWT、n=6; 低酸素条件下でCD27-1KO BMを移植したWT、n=6; 低酸素条件下でWT BMを移植したCD27-1KO、n=6)。

#### 3.3\_血行動態測定

イソフルラン麻酔(導入4%、維持1%混合室内空気)後、右頸静脈を露出させ、SPR-671圧力変換器カテーテル(Micro-Tip 1.4F, Millar Instruments)を小切開で頸静脈に挿入し、右心室に通した。データ収集はPowerlabデータシステム(AD Instruments, Sydney, Australia)を用いて行った。FCM分析用に血液サンプルを採取した。PBSで十分に還流した後、肺を摘出し、ホルマリンで固定し、凍結保存した。心臓も摘出し、心房を除去し、RV壁をLVおよび中隔から分離した。各心室の重量を測定した。RV肥大はFultonの比/指標 $[RV/(LV + S)]$ によって決定した。

#### 3.4\_フローサイトメトリー

0.5mLの血液サンプルをヘパリンチューブに採取し、Ficoll-PaqueTM(Miltenyi Biotec, Tokyo, Japan)を用いてPBMCを単離した。肺断片は、リペラーゼ(40µg/mL, Roche, Mannheim, Germany)を含むダルベッコ変法イーグル培地中で、gentleMACS dissociator(Miltenyi Biotech, Tokyo, Japan)を用いて消化した。細胞を100µmのセルストレーナーで濾過し、MACSバッファー(PBS、0.5%ウシ血清アルブミン(BSA)、2mmol/Lのエチレンジアミン四酢酸、脱気)で2回洗浄した。その後、溶解バッファー(1×)(BD Biosciences, San Jose, CA, USA)を用いて細胞を固定し、暗所で10分間インキュベートした。細胞を400×g、5分間、4℃で遠心し、MACS緩衝液で洗浄した。再遠心後、細胞をMACSバッファーで再懸濁し、各蛍光活性化セルソーティングチューブに100µLずつ加えた。その後、細胞を5µLのマウスBD Fcブロック(精製ラット抗マウスCD16/CD32, BD Bioscience社、米国)中で、暗所、4℃で10分間インキュベートした。イムノフェノタイピングは、フルオロクロム標識モノクローナル抗体LCD271-APC(ヒトおよびマウス130-116-497, BD Bioscience)を用いて、

暗所、4 で 15 分間染色することにより行った。サンプルに MACS 緩衝液 (1000  $\mu$ L) を加え、400  $\times$ g、5 分間、4 で遠心した。サンプルを 150  $\mu$ L の MACS バッファーに再懸濁し、FCM 分析を行った。未処理の細胞は、蛍光色素の重なりを補正するためにネガティブコントロールとした。フルオロクロム標識モノクローナル抗体で標識した細胞の蛍光強度は、Accuri C6 フローサイトメーター (BD Bioscience) を用いて調べた。FCM 解析は FlowJo software version 10 (BD Bioscience) を用いて行った。

#### 4. 研究成果

##### 4.1 低酸素誘発性モデルの検討

8 週齢の C57BL/6 (WT) マウスを 10% 低酸素下で飼育し肺高血圧症モデルを作成した。6 週間後に心拍数に留意しイソフルラン吸入麻酔下に、心臓超音波検査ならびに右心カテーテル検査 (右室収縮期圧を測定) 後、心尖部よりヘパリン採血を施行し、flow cytometry にて血液中 CD271 細胞数を解析した。

血中の CD271 陽性細胞は、マウス末梢血単核球 (PBMCs) 中に検出可能な範囲で存在した。末梢血単核球中の CD271 陽性細胞数は、正常酸素条件下での WT マウスに比べ、低酸素条件下での WT マウスで増加した (図 1)。CD271 の遺伝子発現は、低酸素条件下では正常酸素条件下と比較して肺で有意に増加した (図 2)。

肺組織における CD271 陽性細胞の局在を評価するために、低酸素条件下で WT の免疫組織学的検査を行った。CD271 陽性細胞は肺胞組織で検出されたが、血管平滑筋細胞では検出されなかった。この結果は CD271 陽性細胞が肺高血圧症の病態形成に参与する可能性を示唆するものと考えられた。肺高血圧症の病態形成に参与する可能性を検討するため、CD271 遺伝子欠損マウスに肺高血圧症モデルを作製し、検討を進めた。

##### 4.2 低酸素誘発性肺高血圧における CD271 遺伝子欠損の影響

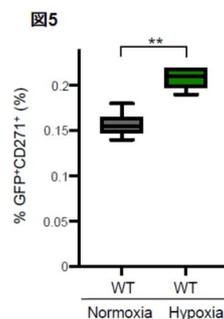
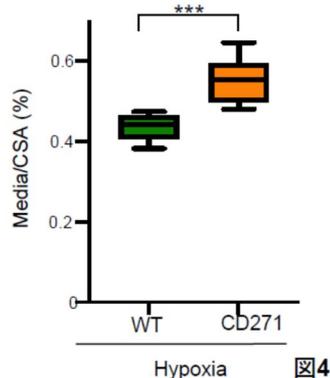
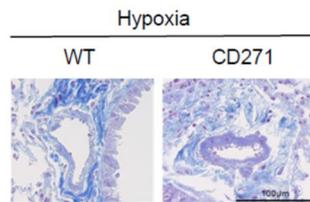
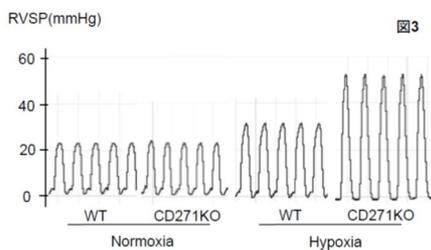
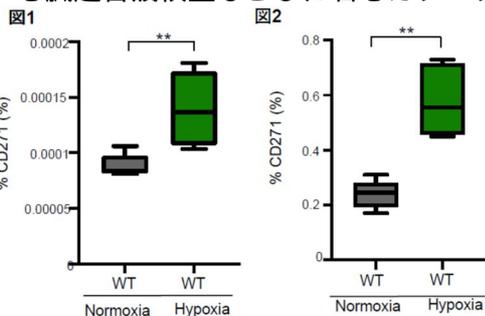
WT マウスと CD27-1KO マウスにおいて、RAP や RVSP などの血行動態パラメータを評価するため、右心カテーテル検査を行い、正常酸素下と低酸素下で測定した。正常酸素条件下では、RAP および RVSP において CD27-1KO マウスと WT マウスの間に差はなかった。低酸素状態では、WT マウスでは RVSP が約 50% 増加した。興味深いことに、低酸素による RAP と RVSP の上昇は、WT マウスに比べて CD27-1KO マウスでは有意に上昇した (図 3)。さらに、低酸素による RV 重量の増加は、WT マウスに比べて CD27-1KO マウスで有意に増強された。

PAH で観察される肺動脈リモデリングを評価するために、免疫組織化学的分析を行った。正常酸素条件下では、肺動脈の形態は CD27-1KO マウスと WT マウスで類似していた (図 4)。3 週間の低酸素負荷後、CD27-1KO マウスは WT マウスと比較して肺小動脈内の内膜増殖がみられた。低酸素による肺小動脈周囲の線維化の増加は、CD27-1KO マウスでは WT マウスに比べて有意に亢進していた。

CD271 遺伝子欠損マウスでは、WT と比較して、低酸素暴露による右室収縮期圧の上昇を認めた。CD271 遺伝子が肺高血圧症発症に保護的に作用している可能性が示唆された。

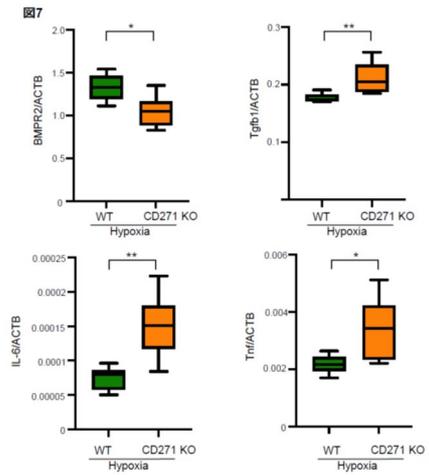
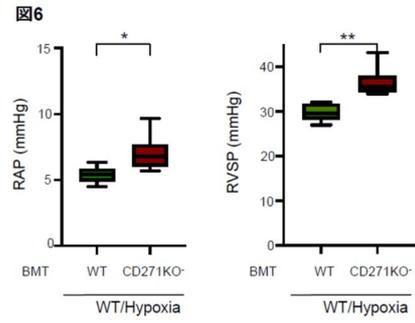
##### 4.3 低酸素誘発性肺高血圧における BM 特異的な CD271 遺伝子欠損の影響

BM 由来細胞の肺への集積を確認するため、野生型マウスに致死放射線を照射し、緑色蛍光タンパク質 (GFP) トランスジェニックマウスの BM 細胞を移植し、低酸素条件下で飼育した。3 週間の低酸素曝露後、FCM 分析により、CD271 陽性細胞の頻度が対照条件と比較して低酸素曝露により有意に増加したことが明らかになった (図 5)。さらに、免疫組織化学的解析から、肺における CD271 陽性細胞および GFP 陽性細胞の頻度が、対照条件下と比較して低酸素条件下で増加していることが明らかになった。BM 由来の CD271 陽性細胞が PH の発症に参与しているかどうかを調べるため、野生型マウスに致死放射線を照射し、CD27-1KO マウスの BM 細胞を移植した。3 週間の低酸素負荷後、BM 特



異的 CD27-1KO マウスでは、低酸素条件下で RAP と RVSP が WT マウスに比べて有意に増加した。一方、WT マウスの BM 細胞を移植した CD27-1KO マウスでは、CD27-1KO マウスに比べて RAP と RVSP が有意に減少した（図 6）。

低酸素条件下での WT および CD27-1KO マウスの肺組織における肺動脈リモデリングにつながる生物学的マーカーの変化を評価するために、qPCR を行った。BMPR2 の mRNA 発現は、低酸素条件下では WT マウスに比べて CD27-1KO マウスの肺組織で有意に減少した。一方、Tgfb1、Il-6 および Tnf の mRNA 発現レベルは、低酸素条件下で WT マウスと比較して CD27-1KO マウスの肺組織で有意に増加した（図 7）。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inoue Oto, Goten Chiaki, Hashimuko Daiki, Yamaguchi Kosei, Takeda Yusuke, Nomura Ayano, Ootsuji Hiroshi, Takashima Shinichiro, Iino Kenji, Takemura Hirofumi, Halurkar Manasi, Lim Hee-Woong, Hwa Vivian, Sanchez-Gurmaches Joan, Usui Soichiro, Takamura Masayuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Single-cell transcriptomics identifies adipose tissue CD271+ progenitors for enhanced angiogenesis in limb ischemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 101337 ~ 101337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2023.101337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tada Hayato, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of the severe familial hypercholesterolemia status on atherosclerotic risks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-47147-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Kato Takeshi, Kusayama Takashi, Nakagawa Yoichiro, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, on behalf of the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators	4. 巻 87
2. 論文標題 Hypertrophic Cardiomyopathy Predicts Thromboembolism and Heart Failure in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Prospective Analysis From the Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1790 ~ 1797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-23-0418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Usuda Keisuke, Hayashi Kenshi, Nakajima Tadashi, Kurata Yasutaka, Cui Shihe, Kusayama Takashi, Tsuda Toyonobu, Tada Hayato, Kato Takeshi, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Fujino Noboru, Tanaka Yoshihiro, Kaneko Yoshiaki, Kurabayashi Masahiko, Tange Shoichi, Saito Takekatsu, Ohta Kunio, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patients with KCNH2 mutation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euad161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cui Shihe, Hayashi Kenshi, Deng Yaowen, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Fujino Noboru, Tajima Atsushi, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki	4. 巻 177
2. 論文標題 The utility of zebrafish cardiac arrhythmia model to predict the pathogenicity of KCNQ1 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2023.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goten Chiaki, Usui Soichiro, Takashima Shin-ichiro, Inoue Oto, Yamaguchi Kosei, Hashimuko Daiki, Takeda Yusuke, Nomura Ayano, Sakata Kenji, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Important Role of Endogenous Nerve Growth Factor Receptor in the Pathogenesis of Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1868 ~ 1868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24031868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 12
2. 論文標題 Early diagnosis and treatments in childhood are associated with better prognosis in patients with familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 100434 ~ 100434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpc.2022.100434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Yuuki, Kondo Kazuhisa, Takashima Shinichiro, Inoue Oto, Usui Soichiro, Takamura Masayuki, Mitsukawa Nobuyuki, Akita Shinsuke, Ebisawa Soichiro, the TACT-ADRC multicenter trial Group	4. 巻 25
2. 論文標題 Therapeutic angiogenesis for patients with no-option critical limb ischemia by adipose-derived regenerative cells: TACT-ADRC multicenter trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 535 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-022-09844-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Yusuke, Murai Hisayoshi, Hamaoka Takuto, Sugimoto Hiroyuki, Inoue Oto, Goten Chiaki, Kusayama Takashi, Takashima Shin-ichiro, Kato Takeshi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Takata Shigeo, Takamura Masayuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Effect of pulmonary vein isolation on the relationship between left atrial reverse remodeling and sympathetic nerve activity in patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Autonomic Research	6. 最初と最後の頁 229 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10286-022-00873-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goten Chiaki, Usui Soichiro, Takashima Shin ichiro, Inoue Oto, Okada Hirofumi, Shimojima Masaya, Sakata Kenji, Kawashiri Masaaki, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894021990525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada Hayato, Yamagami Kan, Kojima Nobuko, Shibayama Junichi, Nishikawa Tetsuo, Okada Hirofumi, Nomura Akihiro, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 8
2. 論文標題 Prevalence and Impact of Apolipoprotein E7 on LDL Cholesterol Among Patients With Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.625852	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Yoshio, Fukunishi Shinya, Takamura Masayuki, Kawaguchi Kazunori, Inoue Oto, Usui Soichiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 97 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Kometani Mitsuhiro, Shimojima Masaya, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Furukawa Kenji, Takamura Masayuki, Okajima Masaki, Watanabe Kazuyoshi, Yoneda Takashi	4. 巻 5
2. 論文標題 Early Detection of Symptom Exacerbation in Patients With SARS-CoV-2 Infection Using the Fitbit Charge 3 (DEXTERITY): Pilot Evaluation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMIR Formative Research	6. 最初と最後の頁 e30819 ~ e30819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/30819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Usuda Keisuke, Kato Takeshi, Tsuda Toyonobu, Tada Hayato, Niwa Satoru, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Furusho Hiroshi, Takamura Masayuki, Okumura Yasuo, on behalf of the AF Ablation Frontier Registry	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 327 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01929-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Tetsuo, Tanaka Yoshihiro, Tada Hayato, Tsuda Toyonobu, Kato Takeshi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Kawashiri Masa-aki, Hashiba Atsushi, Takamura Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between Cardiovascular Health and Incident Atrial Fibrillation in the General Japanese Population Aged over 40 Years	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3201 ~ 3201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13093201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamaoka Takuto, Murai Hisayoshi, Hirai Tadayuki, Sugimoto Hiroyuki, Mukai Yusuke, Inoue Oto, Takashima Shinichiro, Kato Takeshi, Takata Shigeo, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa Aki, Takamura Masayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Different Responses of Muscle Sympathetic Nerve Activity to Dapagliflozin Between Patients With Type 2 Diabetes With and Without Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.022637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yano Masaaki, Nasti Alessandro, Seki Akihiro, Ironoue Oto, Takashima Shinichiro, Usui Soichiro, Takamura Masayuki, Kaneko Shuichi, Sakai Yoshio	4. 巻 18
2. 論文標題 Characterization of adipose tissue-derived stromal cells of mice with nonalcoholic fatty liver disease and their use for liver repair	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 497 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagami Kan, Tada Hayato, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Eggplant-Like Coronary Aneurysm With Massive Thrombus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 107 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Nobuko, Tada Hayato, Okada Hirofumi, Yoshida Shohei, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Ikeda Hiroko, Okajima Masaki, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Case Report: Myocarditis Associated With COVID-19 mRNA Vaccination Following Myocarditis Associated With Campylobacter Jejuni	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2022.837759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goten Chiaki, Usui Soichiro, Takashima Shin-ichiro, Inoue Oto, Okada Hirofumi, Shimojima Masaya, Sakata Kenji, Kawashiri Masaaki, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894021990525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Oto, Usui Soichiro, Takashima Shin-ichiro, Nomura Ayano, Yamaguchi Kosei, Takeda Yusuke, Goten Chiaki, Hamaoka Takuto, Ootsuji Hiroshi, Murai Hisayoshi, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 517
2. 論文標題 Diabetes impairs the angiogenic capacity of human adipose-derived stem cells by reducing the CD271+ subpopulation in adipose tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 369 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Chiaki Goten, Soichiro Usui, Oto Inoue, Shin-ichiro Takashima, and Masayuki Takamura
2. 発表標題 Circulating CD271 is Associated with the Severity of Pulmonary Arterial Hypertension
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019, Nov. 16-19, 2019 (Philadelphia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------